

POWERED BY **Dialog**

**New 5-cyano-4-hydroxy-6-oxo-dihydro-thienopyridine derivs. prodn. - by reacting 2-amino-thiophene-3-carboxylate with cyanoacetate in solvent**

**Patent Assignee:** UNIV DRESDEN TECH

**Inventors:** GEWALD K; JESCHKE T; MULLER H; SCHAFFER H

**Patent Family (1 patent, 1 country)**

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Update	Type
DD 285356	A	19901212	DD 329656	A	19890616	199120	B

**Priority Application Number (Number Kind Date):** DD 329656 A 19890616

**Alerting Abstract:** DD A

Prodn. of 4-hydroxy-6-oxo-6,7-dihydro-thieno (2,3-b)pyridin-5- carbonitriles of formula (I) is new where R1 and R2 are H, alkyl or aryl groups or can together form a bridging tri-, tetra-, pentamethylen- or butadien- gps. R2 = acyl, alkoxycarbonyl, carbamoyl-acetylamino gps..

The claimed prepn. of (I) comprises converting 2-amino-thiophen-3-carboxylic acid ester of formula (II) where R1 and R2 are as above and R3 is an alkyl group, with a cyanic acid ester of formula (III) NC-CH2-CO2R wher R = an alkyl gp., in an solvent and in the presence of a base.

The solvent is pref. ethanol or methanol and the base is pref. sodium ethylate.

USE - (I) is used as an intermediate in the prodn. of pharmaceuticals. @(4pp Dwg.No.0/0)@

**International Classification (Additional/Secondary):** C07D-495/04

**Original Publication Data by Authority**

**German Democratic Republic**

Publication Number: DD 285356 A (Update 199120 B)

Publication Date: 19901212

Assignee: UNIV DRESDEN TECH (UYDR)

Inventor: SCHAFFER H GEWALD K MULLER H JESCHKE T

Language: DE

Application: DD 329656 A 19890616 (Local application)

Original IPC: C07D-495/04

Current IPC: C07D-495/04

Derwent World Patents Index

© 2007 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 5536718



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 285 356 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1  
Patentgesetz der DDR  
vom 27.10.1983  
in Übereinstimmung mit den entsprechenden  
Festlegungen im Einigungsvertrag

4(51) C 07 D 495/04

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 D / 329 656 1	(22)	16.06.89	(44)	12.12.90
(71)	Technische Universität Dresden, Direktorat Forschung, Mommsenstraße 13, Dresden, 8027, DD				
(72)	Schäfer, Harry, Dr. sc. nat.; Gevrald, Karl, Prof. Dr. rer. nat. habil.; Müller, Heike, Dipl.-Chem.; Jeschke, Torsten, Dipl.-Chem., DD				
(73)	siehe (71)				
(54)	Verfahren zur Herstellung von 4-Hydroxy-6-oxo-6,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridin-5-carbonitrilen				

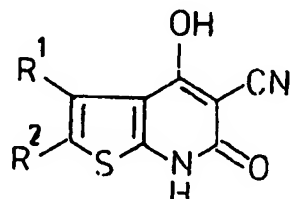
(55) 4-Hydroxy-6-oxo-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-5-carbonitrile; 2-Amino-thiophen-3-carbonsäureester; Cyanessigsäureester; Natriumalkoholat

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von

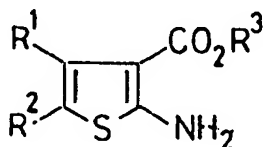
4-Hydroxy-6-oxo-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-5-carbonitrilen, die als Zwischenprodukte für Pharmazeutika Verwendung finden können. Erfindungsgemäß werden diese Verbindungen durch ein einfaches Verfahren zugänglich gemacht, indem 2-Amino-thiophen-3-carbonsäureester mit Cyanessigsäureester in alkoholischer Lösung und in Gegenwart von Natriumalkoholat umgesetzt werden.

# **Patentansprüche:**

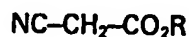
1. Verfahren zur Herstellung von 4-Hydroxy-6-oxo-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-5-carbonitrilen der allgemeinen Formel I,



worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> jeweils ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Arylgruppe, zusammen eine überbrückende Tri-, Tetra-, Pentamethylen- oder Butadiengruppierung bedeuten und R<sup>2</sup> außerdem eine Acyl-, Alkoxycarbonyl-, Carbamoyl- oder Acetylaminogruppe sein kann, gekennzeichnet dadurch, daß 2-Amino-thiophen-3-carbonsäureester der Formel II,



in der R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung besitzen und R<sup>3</sup> eine Alkylgruppe darstellt, mit Cyanessigsäureester der Formel III,



worin R eine Alkylgruppe bedeutet, in einem Lösungsmittel und in Gegenwart einer Base umgesetzt werden.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß als Lösungsmittel Alkohole, vorzugsweise Ethanol oder Methanol, verwendet werden.
3. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß als Base vorzugsweise Natrium-ethylat verwendet wird.

## **Anwendungsgebiet der Erfindung**

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 4-Hydroxy-6-oxo-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-5-carbonitrilen. Diese Verbindungen können als Zwischenprodukte für Pharmazeutika Bedeutung erlangen.

## **Charakteristik der bekannten technischen Lösungen**

Aus der Benzo-Reihe ist bekannt, daß 4-Hydroxy-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-3-carbonitril (2,4-Dihydroxychinolin-3-carbonitril) und dessen, im Benzenkern substituierte Derivate nach U.S.P. 4.362.876 (1972), C. A. 98 (1983) 107180 aus Isatosäureanhydrid und Cyanessigester hergestellt werden können. Nach Indian J. chem. Sect. B 22 (1983) 552 entsteht die genannte Verbindung neben einem anderen Produkt auch aus Anthranilsäure und Cyanessigester. Als weiteres Verfahren zur Darstellung von 4-Hydroxy-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-3-carbonitril wird in Monatsh. Chem. 101 (1970) 92 und Tetrahedron Letters 1974, 1781 die Thermolyse von (N-Phenyl)carbamoyl-cyanessigester angegeben. Heteroanaloge Verbindungen dazu, das sind 5,6-heterokondensierte 4-Hydroxy-2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-3-carbonitrile, sind nicht bekannt, so daß auch 4-Hydroxy-6-oxo-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-5-carbonitrile bisher in der Literatur nicht beschrieben sind. Lediglich für die Herstellung von 4,6-Dihydroxy-thieno[2,3-b]pyridinen mit anderen Gruppen in 5-Position als der Nitrilfunktion wird in J. chem. Res. Synop. 1986, 122 ein Verfahren angegeben, mit dem aber die Titelverbindungen nicht erhältlich sind.

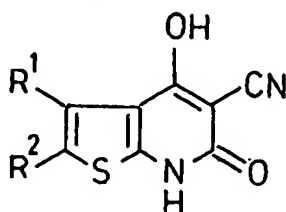
## **Ziel der Erfindung**

Ziel der Erfindung ist es, bisher unbekannte 4-Hydroxy-6-oxo-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-5-carbonitrile auf einfache Weise herzustellen.

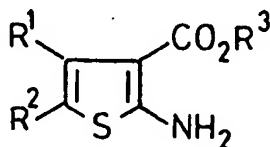
### Darlegung des Wesens der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist es, 4-Hydroxy-6-oxo-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-5-carbonitrile durch ein einfaches und neues Verfahren herzustellen.

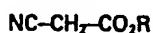
Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß 4-Hydroxy-6-oxo-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-5-carbonitrile der allgemeinen Formel I,



worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> jeweils ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Arylgruppe, zusammen eine überbrückende Tri-, Tetra-, Pentamethylen- oder Butadiengruppierung bedeuten und R<sup>2</sup> außerdem eine Acyl-, Alkoxy-carbonyl-, Carbamoyl- oder Acetylaminogruppe sein kann, hergestellt werden, indem 2-Amino-thiophen-3-carbonsäureester der Formel II,



in der R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung besitzen und R<sup>3</sup> eine Alkylgruppe darstellt, mit Cyanessigsäureester der Formel III,



worin R eine Alkylgruppe bedeutet, umgesetzt werden. Dies geschieht in einem Lösungsmittel vorzugsweise Alkohol und in Gegenwart einer Base, vorzugsweise Natriumalkoholat, die als Cyclisierungsmittel dient und durch Salzbildung verbraucht wird. Die benötigten Ausgangsverbindungen II sind leicht nach Chem. Ber. 99 (1966) 94 und Heterocyclic Compounds, Vol. 44, Part 2, Wiley and Sons, New York 1988, herstellbar.

### Ausführungsbeispiele

#### Beispiel 1

##### 4-Hydroxy-3-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-5-carbonitril

Eine Lösung von 1 g Natrium in 40 ml abs. Ethanol wird mit 10 mmol 2-Amino-4-methyl-thiophen-3-carbonsäuremethylester und 30 mmol Cyanessigsäureethylester versetzt und unter Rühren und Feuchtigkeitsschluß 1 Std. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch in 150 ml Wasser eingerührt. Die Lösung wird filtriert und mit verd. Salzsäure angesäuert. Das ausgefallene Rohprodukt wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausbeute 79%, F. 330–335°C, Zers., nach Umkristallisieren aus Dimethylformamid/Wasser.

#### Beispiel 2

##### 4-Hydroxy-2-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-5-carbonitril

Nach der für Beispiel 1 angegebenen Vorschrift werden 10 mmol 2-Amino-5-methyl-thiophen-3-carbonsäuremethylester umgesetzt und aufgearbeitet. Ausbeute 73%, F. 340–345°C, Zers., nach Umkristallisieren aus Dimethylformamid/Wasser.

#### Beispiel 3

##### 4-Hydroxy-2,3-dimethyl-6-oxo-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-5-carbonitril

Analog der für Beispiel 1 angegebenen Vorschrift werden 10 mmol 2-Amino-4,5-dimethyl-thiophen-3-carbonsäureethylester umgesetzt. Ausbeute 85%, F. 224–227°C nach Umkristallisieren aus Dimethylformamid.

#### Beispiel 4

##### 4-Hydroxy-2,3-tetramethylen-6-oxo-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-5-carbonitril

Entsprechend der Vorschrift für Beispiel 1 werden 10 mmol 2-Amino-4,5-tetramethylen-thiophen-3-carbonsäureethylester umgesetzt und aufgearbeitet. Ausbeute 92%, F. 315–318°C nach Umkristallisieren aus Dimethylformamid.

#### Beispiel 5

##### 4-Hydroxy-6-oxo-3-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-5-carbonitril

Wie für Beispiel 1 angegeben wurde, werden 10 mmol 2-Amino-4-phenyl-thiophen-3-carbonsäureethylester umgesetzt. Ausbeute 79%, F. 235–237°C nach Umkristallisieren aus Methanol.

**Beispiel 6**

**4-Hydroxy-3-methyl-6-oxo-2-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-5-carbonitril**

Nach der für Beispiel 1 angegebenen Vorschrift werden 10 mmol 2-Amino-4-methyl-5-phenyl-thiophen-3-carbonsäureethylester umgesetzt und aufgearbeitet. Ausbeute 89%, F. 335–340°C aus Dimethylformamid.

**Beispiel 7**

**4-Hydroxy-2-methyl-6-oxo-3-phenyl-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-5-carbonitril**

Entsprechend der für Beispiel 1 angegebenen Vorschrift werden 10 mmol 2-Amino-5-methyl-4-phenyl-thiophen-3-carbonsäureethylester umgesetzt und aufgearbeitet. Ausbeute 79%, F. 260–263°C nach Umkristallisieren aus Eisessig.

**Beispiel 8**

**5-Cyan-4-hydroxy-3-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-2-carbonsäureethylester**

Analog der für Beispiel 1 angegebenen Vorschrift werden 10 mmol 2-Amino-4-methyl-thiophen-3,5-biscarbonsäureethylester umgesetzt und aufgearbeitet. Ausbeute 75%, F. 223–226°C nach Umkristallisieren aus Dimethylformamid.

**Beispiel 9**

**2-Acetyl-4-hydroxy-3-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-5-carbonitril**

Wie für Beispiel 1 beschrieben wurde, werden 10 mmol 5-Acetyl-2-Amino-4-methyl-thiophen-3-carbonsäureethylester umgesetzt und aufgearbeitet. Ausbeute 61%, F. 350–353°C nach Umkristallisieren aus Dimethylformamid.

**Beispiel 10**

**2-Acetyl-amino-4-hydroxy-3-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-5-carbonitril**

Nach der für Beispiel 1 angegebenen Vorschrift werden 10 mmol 5-Acetyl-amino-2-amino-4-methyl-thiophen-3-carbonsäureethylester umgesetzt und aufgearbeitet. Ausbeute 42%, F. > 360°C nach Umkristallisieren aus Pyridin.

**Beispiel 11**

**4-Hydroxy-2-oxo-1,2-dihydro-[1]benzo-thieno[2,3-b]pyridin-3-carbonitril**

Wie in der für Beispiel 1 angegebenen Vorschrift werden 10 mmol 2-Amino-benzo[b]thiophen-3-carbonsäureethylester umgesetzt und aufgearbeitet. Ausbeute 43%, F. 350–353°C nach Umkristallisieren aus Dimethylformamid.

**Beispiel 12**

**4-Hydroxy-6-oxo-6,7-dihydro-thieno[2,3-b]pyridin-5-carbonitril**

Wie für Beispiel 1 beschrieben, werden 10 mmol 2-Amino-thiophen-3-carbonsäureethylester umgesetzt. Nach dem Erkalten wird der Alkohol weitgehend abdestilliert, der Rückstand mit 100 ml Wasser verdünnt, filtriert, angesäuert und abgesaugt. Ausbeute 51%, F. 322–325°C, Zers., nach Umkristallisieren aus Ethanol.

BEST AVAILABLE COPY